

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

1^{re} PUBLICATION

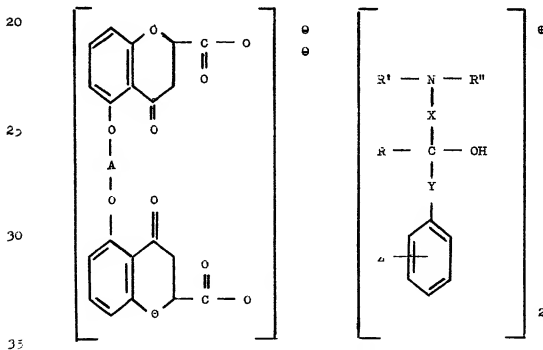
- 22 Date de dépôt 25 août 1972, à 12 h 26 mn.
41 Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — «Listes» n. 12 du 22-3-1974.
- 51 Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k 27/00/C 07 e 91/00; C 07 d 7/00.
- 71 Déposant : ARIES Robert, 69, rue de la Faisanderie, Paris (16).
- 73 Titulaire : *Idem* 71
- 74 Mandataire :
- 54 Nouveaux sels de chromone.
- 72 Invention de : Robert Ariès.
- 33 32 31 Priorité conventionnelle :

La présente invention se rapporte à des nouveaux composés utilisables comme médicaments et constitués par les sels formés entre une bis-(carboxychromone) et un aminocarbinol.

Il est connu d'utiliser des bis(carboxychromones) dans le traitement de l'asthme allergique ; de tels composés ont été décrits dans le brevet britannique n° 114503 et l'un d'eux a fait l'objet de nombreuses publications scientifiques (FEYS & FRANKLAND, Disodium Cromoglycate in Allergic Airways Disease, FURTHERWORKS, 1970 ; COX & Coll., Advances in Drug Research, 1970, 5, 115).

La forme d'administration courante de ce type de médicament est le sel de sodium. Or, il a été trouvé par la Demanderesse que certains sels dérivés des aminocarbinols présentaient des avantages par rapport au sel de sodium comme, par exemple, une action spasmolytique accrue sur les muscles bronchiques et un effet réactif et prophylactique plus durable.

L'invention vise donc, à titre de médicaments et produits industriels nouveaux, les sels définis par la formule suivante :



dans laquelle A représente un groupe divalent $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, R représente un reste alcoyle léger ou cycloalcoyle ou phényle ; R' et R'' représentent chacun un reste alcoyle léger ; X représente un groupe hydrocarboné divalent saturé contenant deux à huit atomes de carbone ;

représente un groupe $-CH_2-$ ou une liaison directe ; 4

représente un reste méthyle ou un atome de chlore facultatifs.

Parmi les sels ainsi définis, il peut être cité ceux formés entre les bis(carboxychromones) et les aminocarbinols suivants :

5 bis(carboxychromones)

bis(carboxy-2 chromone-5 yloxy)-1,2 éthane

bis(carboxy-2 chromone-5 yloxy)-1,3 propane

bis(carboxy-2 chromone-5 yloxy)-1,3 hydroxy-2 propane

bis(carboxy-2 chromone-5 yloxy)-1,3 oxa-2 propane

10 Aminocarbinols

Diméthylamino-3 phényl-1 (chloro-2 phényl)-1 propanol

Diéthylamino-3 phényl-1 (chloro-2 phényl)-1 propanol

Dibutylamino-3 phényl-1 (chloro-2 phényl)-1 propanol

Diméthylamino-3 phényl-1 (chloro-4 phényl)-1 propanol

15 Diméthylamino-3 phényl-1 (méthyl-2 phényl)-1 propanol

Diméthylamino-3 phényl-1 (chloro-2 phényl)-1 méthyl-2 propanol

Diméthylamino-3 phényl-1 (chloro-2 phényl)-1 éthyl-2 propanol

Diméthylamino-3 phényl-1 (chloro-2 phényl)-1 phényl-2 propanol

Diméthylamino-3 phényl-1 (chloro-2 phényl)-1 cyclopentyl-2 pro-

20 panol

Diméthylamino-3 phényl-1 (chloro-2 phényl)-1 cyclohexyl-2

propanol

Diméthylamino-4 (chloro-4 phényl)-2 butanol-2

Diméthylamino-5 phényl-3 pentanol-3

25 Diméthylamino-3 phényl-1 cyclohexyl-1 propanol

Diméthylamino-3 phényl-1 cyclohexyl-1 propanol

Diméthylamino-4 (chloro-4 benzyl)-2 méthyl-3 butanol-2

Diéthylamino-4 (chloro-4 benzyl)-2 méthyl-3 butanol-2

Dipropylamino-4 (chloro-4 benzyl)-2 méthyl-3 butanol-2

30 Diméthylamino-4 benzyl-2 méthyl-3 butanol-2

Diméthylamino-4 benzyl-2 butanol-2

Les composés visés par l'invention sont préparés par l'action d'une bis(carboxychromone) sur un aminocarbinol tels qu'ils résultent des définitions précédentes.

35 L'opération est effectuée, de préférence, dans un liquide solvant des réactifs mis en présence comme, par exemple, l'eau, les alcools, les hydrocarbures aromatiques, les éthers-oxydes, les dialcoylamides et les hétérocycles oxygénés.

Une telle préparation est décrite ci-après comme exemple et sans qu'il en résulte de limitation.

1000-1000-1000

Bis(carboxy-2 chromone-3 yloxy)-1,3 hydroxy-2 propane, sel de diméthylamino-3 phényl-1 (chloro-2 phényl)-1 propanol

Dans 500 millilitres de méthanol anhydre, on dissout 25,7 grammes (0,05 mole) de bis(carboxy-2 chromone-3 yloxy)-1,3 hydroxy-2 propane ; d'autre part, on dissout 25,1 grammes (0,1 mole) de diméthylamino-3 phényl-1 (chloro-2 phényl)-1 propanol dans 500 millilitres de méthanol. On réunit les deux solutions et évapore le méthanol, dans un évaporateur rotatif, sous pression réduite.

10 L'invention vise aussi toutes les formes pharmaceutiques connues contenant au moins un des composés précédemment définis. De telles formes sont, par exemple, des poudres, granulés, comprimés, dragées, cachets, capsules, gélules, suppositoires, solutés buvables, solutés injectables et solutés inhalables.

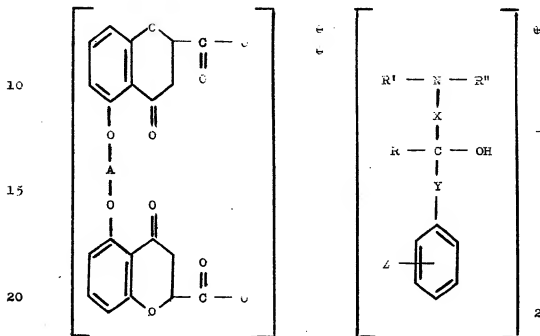
15 Pour la réalisation de ces formes pharmaceutiques, il peut être ajouté aux composés suivant l'invention tout adjuvant habituellement utilisé dans l'industrie pharmaceutique tel que talc, kaolin, amidon, lactose, saccharose, glucose, graisses animales ou végétales, liants et colorants.

20 Une forme particulièrement intéressante consiste dans une poudre très fine pouvant être administrée par inhalation ; une telle poudre est constituée d'un ou plusieurs composés de l'invention seuls ou accompagnés d'une charge soluble telle que le lactose ou le glucose. La finesse de la poudre doit être
25 préférablement telle que les grains soient d'une taille inférieure à 20 microns et que la majeure partie présente une taille comprise entre 1 et 5 microns.

Les doses journalières sont comprises entre 0,01 et 1,2 gramme et, de préférence, entre 0,02 et 0,6 gramme. Les doses
30 unitaires d'administration sont comprises entre 5 et 500 milligrammes et, de préférence, entre 10 et 300 milligrammes.

REVENDICATIONS

1 - Produits industriels nouveaux constitués par les
5 sels définis par la formule suivante :



dans laquelle A représente un groupe divalent $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
 CH_2- , $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, R représente un reste
 25 alcoyle léger ou cycloalcoyle ou phényle ; R' et R'' représentent
 chacun un reste alcoyle léger ; X représente un groupe hydro-
 carboné divalent saturé contenant deux à huit atomes de carbone ;
 Y représente un groupe $-\text{CH}_2-$ ou une liaison directe ; Z
 représente un reste méthyle ou un atome de chlore facultatifs.

30 2 - Produit industriel conforme à la revendication 1
 constitué par le sel formé entre une des bis(carboxychromones)
 suivantes :

Bis(carboxy-2 chromone-5 yloxy)-1,2 éthane

Bis(carboxy-2 chromone-5 yloxy)-1,3 propane

35 Bis(carboxy-2 chromone-5 yloxy)-1,3 hydroxy-2 propane

Bis(carboxy-2 chromone-5 yloxy)-1,3 oxa-2 propane

et un des aminocartinols suivants :

Diméthylamino-3 phényl-1 (chloro-2 phényl)-1 propanol

Diéthylamino-3 phényl-1 (chloro-2 phényl)-1 propanol

40 Dibutylamino-3 phényl-1 (chloro-2 phényl)-1 propanol

- Diméthylamino-3 phényl-1 (chloro-4 phényl)-1 propanol
 Diméthylamino-3 phényl-1 (méthyl-2 phényl)-1 propanol
 Diméthylamino-3 phényl-1 (chloro-2 phényl)-1 méthyl-2 propanol
 Diméthylamino-3 phényl-1 (chloro-2 phényl)-1 éthyl-2 propanol
 5 Diméthylamino-3 phényl-1 (chloro-2 phényl)-1 phényl-2 propanol
 Diméthylamino-3 phényl-1 (chloro-2 phényl)-1 cyclopentyl-2 propanol
 Diméthylamino-3 phényl-1 (chloro-2 phényl)-1 cyclohexyl-2 propanol
 10 Diméthylamino-4 (chloro-4 phényl)-2 butanol-2
 Diméthylamino-5 phényl-3 pentanol-3
 Diméthylamino-3 phényl-1 cyclohexyl-1 propanol
 Diméthylamino-3 phényl-1 cyclohexyl-1 propanol
 Diméthylamino-4 (chloro-4 benzyl)-2 méthyl-3 butanol-2
 15 Diéthylamino-4 (chloro-4 benzyl)-2 méthyl-3 butanol-2
 Dipropylamino-4 (chloro-4 benzyl)-2 méthyl-3 butanol-2
 Diméthylamino-4 benzyl-2 méthyl-3 butanol-2
 Diméthylamino-4 benzyl-2 butanol-2
 3 - Produit industriel conforme à la revendication 2
 20 constitué par le bis(carboxy-2 chromone-5 yloxy)-1,3 hydroxy-2 propane, sel de diméthylamino-3 phényl-1 (chloro-2 phényl)-1 propanol.
 4 - Procédé de fabrication de sels conformes à l'une des revendications 1 à 3 consistant à faire agir une bis
 25 (carboxychromone) sur un aminocarbinol convenable.
 5 - Procédé conforme à la revendication 4 utilisant un liquide solvant des réactifs mis en présence.
 6 - Médicament comprenant au moins un des composés définis dans les revendications 1 à 3 et, facultativement, un
 30 adjuvant choisi parmi ceux habituellement utilisés dans l'industrie pharmaceutique.
 7 - Médicament conforme à la revendication 6 présentée sous une forme pharmaceutique connue.
 8 - Médicament conforme à la revendication 7 caractérisé
 35 en ce que la forme est choisie parmi les poudres, les granulés, les comprimés, les dragées, les cachets, les capsules, les gélules, les suppositoires, les solutés buvables, les solutés injectables et les solutés inhalables.
 9 - Médicament conforme à la revendication 8 constitué
 40 par une poudre fine utilisable en inhalation et dont les

2196796

particules présentent une taille inférieure à 20 microns.

10 - Médicament conforme à l'une des revendications
7 à 9 présenté en dose unitaire de poids compris entre 5 et
100 milligrammes.